# 以 TOTM 增塑的 PVC 输液器的药物相容性研究

王金鹏，孙国祥 *
（沈阳药科大学药学院，辽宁沈阳 110016）

**摘要**：建立了 HPLC-MS/MS 法测定聚氯乙烯（PVC）输液器中偏苯三酸三辛酯（TOTM）的迁移量，用以考察 PVC 输液器与硝酸甘油、盐酸胺碘酮、甲磺酸酚妥拉明、甲硝唑、肌苷 5 种注射液的相容性。结果显示，在临床使用条件下，3 批 PVC 输液器中 TOTM 的迁移量远低于成人可耐受限量，PVC 输液器对硝酸甘油、盐酸胺碘酮具有比较明显的吸附作用，对甲磺酸酚妥拉明、甲硝唑、肌苷无明显吸附作用。该方法灵敏度高、操作简便、准确性好，适用于 PVC 输液器与药物的相容性研究。

**关键词**：输液器；聚氯乙烯；偏苯三酸三辛酯；药物相容性；硝酸甘油；盐酸胺碘酮；甲磺酸酚妥拉明；甲硝唑；肌苷
**中图分类号**：R917；TQ460.6$^{+}$9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)09-1263-08
**引用**：王金鹏 , 孙国祥．以 TOTM 增塑的 PVC 输液器的药物相容性研究 [J]．中国医药工业杂志 , 2024, 55(9): 1263-1270.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.014

# Drug Compatibility of PVC Infusion Sets Plasticized with TOTM

WANG Jinpeng, SUN Guoxiang*
(*College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016*)

**ABSTRACT**: A HPLC-MS/MS method was established for the determination of the migration amount of trioctyl phthalate (TOTM) in PVC infusion sets, and the HPLC method was adopted to investigate the compatibility of PVC infusion sets with five types of injections, namely nitroglycerin, amiodarone hydrochloride, phentolamine mesylate, metronidazole, and inosine. The results showed that under the conditions used in clinic, the total migration amount of TOTM from three batches of PVC infusion sets was far below the permitted daily exposure (PDE) for adults. And the PVC infusion sets exhibited significant adsorption effects on nitroglycerin and amiodarone hydrochloride, whereas their adsorption effects on phentolamine mesilate, metronidazole and inosine were not observed. This method has high sensitivity, simple operation, and good accuracy, which is suitable for studying the compatibility of PVC infusion sets and drugs.

**Key Words**: infusion set; polyvinyl chloride; trioctyl trimellitate; drug compatibility; nitroglycerin; amiodarone hydrochloride; phentolamine mesylate; metronidazole; inosine

聚氯乙烯（polyvinyl chloride，PVC）具有制造成本低、化学惰性强、物理性质好、生物安全性高等优点，是制造血浆袋、血液透析管路、输液器等一次性无菌医疗器械的常用材料。为提高材料的柔性和弹性，PVC 中通常需添加 20%～40%的增塑剂 [1]。由于增塑剂不能与 PVC 分子形成共价键，会从输液器中缓慢迁移到与之接触的介质，引发潜在风险。此外，PVC 输液器对一些药液的活性成分有不同程度的吸附作用，也会影响治疗效果。因此，迁移试验和吸附试验是输液器与药物相容性研究的重要内容 [2—3]。

邻苯二甲酸二（2- 乙基己基）酯［*bis*(2-ethylhexyl) phthalate，DEHP］是最常用的医用增塑剂。研究 [4—5]

**收稿日期**：2023-11-06
**作者简介**：王金鹏（1980—），男，硕士研究生，副主任药师，专业方向：药物质量研究。
**通信作者**：孙国祥（1962—），男，教授，博士生导师，主要从事中药指纹学和信息学研究。
E-mail：gxswmwys@163.com

表明，DEHP 会干扰人体内分泌系统，长期接触有致癌、致突变、生殖毒性风险。因此，各国均明确限定了 DEHP 的每日可耐受剂量：FDA 规定为 0.6 mg/kg[6]，日本厚生劳动省规定为 0.04 ～ 0.14 mg/kg[7]，我国规定输液器中 DEHP 的醇溶出量≤ 15 mg/100 mL[8—9]。相对于 DEHP，偏苯三酸三辛酯（trioctyl trimellitate，TOTM）具有更好的耐迁移性[10—11]和更高的安全性[12—14]，是替代 DEHP 的新型增塑剂[15—16]。

近年来，有关 TOTM 作为新型增塑剂的研究渐增，但多数试验仅针对迁移性或吸附性开展，且各研究的考察方法和评价标准不尽一致。

本研究通过梳理国内外文献，建立了 HPLC-MS/MS 法对以 TOTM 增塑的 PVC 输液器样品中增塑剂的迁移情况以及输液器与部分药物之间的吸附情况进行考察，以期为相关研究提供参考。

## 1　仪器与试药

DIONEX Ultimate 3000 型高效液相色谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；3200 QTRAP 型串联三重四极杆质谱仪（美国 SCIEX 公司）；BT 125D 型电子天平（德国 Sartorius 公司）。

TOTM（东京化成工业株式会社，含量 99.1 %，批号 QYTCD1K）；双氢青蒿素（含量 99.5 %，批号 100184-201901）、硝酸甘油（含量 99.4 %，批号 100236-201903）、盐酸胺碘酮（含量 99.7 %，批号 100065-201207）、甲磺酸酚妥拉明（含量 100 %，批号 100110-201103）、甲硝唑（含量 100 %，批号 100191-201808）、肌苷（含量 100 %，批号 140669-201501）的对照品，以上化合物均购自中国食品药品检定研究院；硝酸甘油注射液（北京益民药业有限公司，规格 1 mL ∶ 5 mg，批号 20221105）；盐酸胺碘酮注射液［赛诺菲安万特（杭州）制药有限公司，规格 3 mL ∶ 150 mg，批号 3A049］；注射用甲磺酸酚妥拉明（上海复旦复华药业有限公司，规格 10 mg，批号 220902）；甲硝唑氯化钠注射液（江西赣南海欣药业股份有限公司，规格 100 mL ∶ 0.5 g，批号 L22120103）；肌苷注射液（山东方明药业集团股份有限公司，规格 2 mL ∶ 100 mg，批号 2212305）；甲醇、乙腈、冰乙酸、乙酸铵均为色谱纯，无水乙醇、磷酸、氨水、盐酸、氢氧化钠均为分析纯，水为去离子超纯水。

TOTM 增塑的 PVC 一次性静脉输液器［源于同一厂家，样品 S1、S4（批号 20190203）；样品 S2、S5（批号 20190607）；样品 S3、S6（批号 20190851）］。

## 2　增塑剂迁移考察

### 2.1　试验设计

取输液器样品 S1 ～ S3，在室温（18 ～ 25 ℃）环境下加入空白浸出溶液［即密度为 0.937 3 ～ 0.937 8 g/mL（20 ℃）的乙醇水溶液］，分别以低、中、高滴速（1、3、5 mL/min）连续滴注 4 h。接取 0 ～ 0.5、0.5 ～ 1、1 ～ 2 和 2 ～ 4 h 时间段的洗脱液作为供试样品溶液，测定供试样品溶液中 TOTM 的浓度，计算输液器样品中增塑剂的溶出量。

### 2.2　溶液配制

*对照品贮备溶液*：精密称取 TOTM 104.21 mg，置 10 mL 量瓶中，以乙腈分散并定容，即得 TOTM 对照品贮备液。

*标准曲线溶液*：精密吸取 TOTM 对照品贮备液适量，用空白浸出溶液稀释得 TOTM 质量浓度分别为 2、4、8、16、32、40 ng/mL 的溶液。

*质控样品溶液*：即 TOTM 质量浓度为 4、8 和 32 ng/mL 的标准曲线溶液。

*内标溶液*：精密称取双氢青蒿素对照品 5.01 mg，置 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解稀释并定容，得到双氢青蒿素标准贮备液，贮备液用甲醇稀释至 1 μg/mL，作为内标溶液。

### 2.3　样品溶液处理

取“**2.2**”项下的质控样品或供试样品溶液 4 mL，加入内标溶液 0.5 mL，混匀即可。

### 2.4　色谱质谱条件

*色谱条件*：色谱柱 Welch Ultimate XB-$C_8$ 柱（2.1 mm×50 mm，3 μm）；*流动相*　甲醇和水（体积比 98 ∶ 2），等度洗脱；*柱温* 30 ℃；*流速* 0.4 mL/min；*进样量*　5 μL。

*质谱条件*：*离子源*　电喷雾电离源；*扫描方式*　多反应监测；*离子化方式*　正离子；*检测离子* *m*/*z* 547.3→*m*/*z* 305.1（TOTM），*m*/*z* 267.4→*m*/*z* 163.2；*气帘气* 137.9 kPa；*离子源电压* 5 000 V；*离子源温度* 400 ℃；*碰撞能量* 30 V。

**2.5** 方法学研究

**2.5.1** 专属性试验

取空白浸出溶液、质控样品溶液，按“**2.3**”项下方法处理，按“**2.4**”项下方法进样检测。结果显示，TOTM 与内标物、空白浸出溶液互不干扰，可满足检测供试溶液中 TOTM 含量的要求（图 1）。

**2.5.2** 精密度与准确度试验

取“**2.2**”项下质控样品溶液，每个浓度 5 个样本，按“**2.3**”项下方法处理，按“**2.4**”项下方法进样检测。结果显示，3 个浓度样品检测结果的 RSD（$n$=5）为 2.70%、2.52% 和 1.79%，各浓度点的准确度均在 90%～ 110%，说明本方法的精密度与准确度符合要求。

**2.5.3** 稳定性试验

取“**2.2**”项下质控样品溶液，每个浓度 5 个样本，于室温放置 6 h 后，按“**2.3**”项下方法处理，按“**2.4**”项下方法进样检测。结果显示，3 个浓度样品检测结果的 RSD（$n$=5）为 3.50%、2.57% 和 2.11%，各浓度点的准确度均在 90%～ 110%，说明样品溶液中的 TOTM 在室温放置 6 h 稳定。

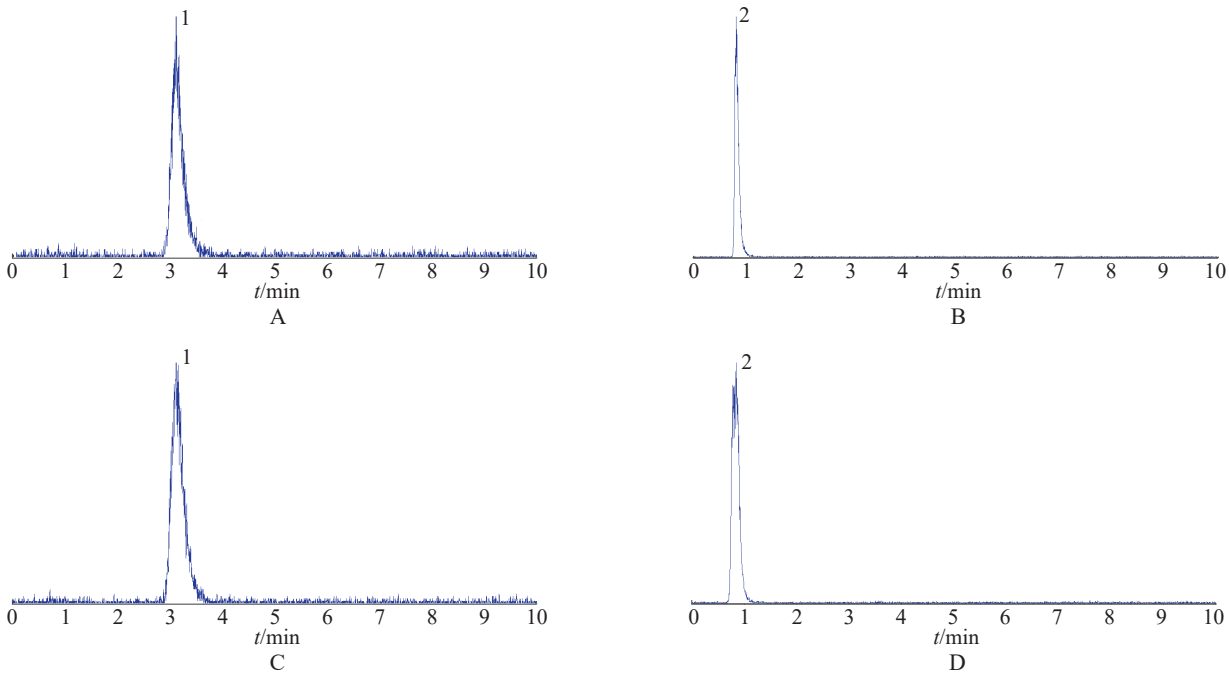
**2.5.4** 检测限、定量限和线性试验

取“**2.2**”项下对照品贮备液，用空白浸出溶液逐步稀释，按“**2.4**”项下方法进样检测，以信噪比（$S/N$）为 10 ∶ 1 和 $S/N$ 为 3 ∶ 1 确定本方法的定量限为 2 ng/mL，检测限为 0.6 ng/mL。

取“**2.2**”项下标准曲线溶液，按“**2.4**”项下方法进样检测，以质量浓度（$c$）为横坐标、TOTM 与内标的峰面积比值为纵坐标（$R$）进行线性回归，所得回归方程为 $R$=0.065 1$c$－0.022 4，$r$=0.999 5，线性范围为 2 ～ 40 ng/mL。

**2.6** 样品测定

取输液器样品 S1 ～ S3，取“**2.2**”项下空白浸出溶液，按“**2.1**”项下方法进行试验，接取各时间




A—空白浸出溶液 + 对照品（样品检测条件）；B—空白浸出溶液 + 内标（内标检测条件）；
C—质控样品溶液 + 内标（样品检测条件）；D—质控样品溶液 + 内标（内标检测条件）。
1—TOTM；2—双氢青蒿素（内标）。

**图 1 典型色谱图**

Fig.1 Typical Chromatograms

段的洗脱液，按“**2.3**”项下方法处理，按“**2.4**”项下方法进样检测。各时间段增塑剂在洗脱液中的质量浓度及迁移量如表 1 所示。

## 3　药物吸附性研究

### 3.1　试验设计

*动态考察*：将供试溶液与一次性输液器连接，在控温环境下，使用智能输液泵按设定的滴速滴出，收集 0 ～ 5、5 ～ 15、15 ～ 30、30 ～ 60 min 时间段的流出液。检测流出液中的药物含量，考察输液器对药物的吸附情况。

*静态考察*：在控温环境下，将供试样品溶液封入输液器中，于常温下静态放置 1 h，然后检测溶液中药物的含量，考察输液器对药物的吸附情况。

### 3.2　溶液配制

*对照品贮备液*：精密称取硝酸甘油、盐酸胺碘酮、甲磺酸酚妥拉明、甲硝唑和肌苷的对照品适量，以相应的溶剂溶解，并分别稀释制成相应质量浓度的对照品贮备液（表 2）。

*标准曲线溶液*：取上述对照品贮备液适量，使用稀释溶剂稀释成为系列质量浓度的溶液（表 2）。

*供试品溶液*：取受试药品适量，以稀释溶剂配制成相应质量浓度的供试品溶液（表 3）。

### 3.3　检测条件

色谱柱均为 Symmetry Shield RP8 柱（3.0 mm×150 mm，5 μm），流动相、检测波长、柱温、进样量如表 4 所示。

### 3.4　方法学验证

#### 3.4.1　线性试验

取“**3.2**”项下的标准曲线溶液，按“**3.3**”项下的条件分别进样检测。以被测样品质量浓度（*c*）为

**表 2　标准品溶液配制参数**

Tab.2　The Formulation Parameters for Preparing Standard Solutions

| 对照品 | 溶剂 | 对照品贮备液质量浓度 /（μg·mL$^{-1}$） | 标准曲线溶液质量浓度 /（μg·mL$^{-1}$） |
|---|---|---|---|
| 硝酸甘油 | 甲醇 | 50 | 5、10、20、30、40、50 |
| 盐酸胺碘酮 | 甲醇 | 1 000 | 80、100、120、140、160、180 |
| 甲磺酸酚妥拉明 | 20%乙腈溶液 | 400 | 10、20、25、30、40、50 |
| 甲硝唑 | 20%甲醇溶液 | 500 | 10、20、40、60、80、100 |
| 肌苷 | 水 | 1 000 | 10、20、40、60、80、100 |

**表 3　供试溶液配制参数**

Tab.3　The Formulation Parameters for Preparing Test Solutions

| 受试药品 | 稀释溶剂 | 供试品溶液中药物的质量浓度 | 动态考察滴速 /（mL·min$^{-1}$） |
|---|---|---|---|
| 硝酸甘油注射液 | 0.9%氯化钠注射液 | 25 μg/mL | 1 |
| 盐酸胺碘酮注射液 | 5%葡萄糖注射液 | 1.2 mg/mL | 2 |
| 甲磺酸酚妥拉明注射液 | 0.9%氯化钠注射液 | 0.25 mg/mL | 1 |
| 甲硝唑注射液 | 0.9%氯化钠注射液 | 4 mg/mL | 4 |
| 肌苷注射液 | 0.9%氯化钠注射液 | 6 mg/mL | 2 |

**表 1　TOTM 迁移试验结果** [1)]

Tab.1　Results of The Migration Test of TOTM

| 流速 | 取样时间段 /h | 输液器 S1 | | 输液器 S2 | | 输液器 S3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 质量浓度 /（ng·mL$^{-1}$） | 迁移量 /ng | 质量浓度 /（ng·mL$^{-1}$） | 迁移量 /ng | 质量浓度 /（ng·mL$^{-1}$） | 迁移量 /ng |
| 低滴速（1 mL/min） | 0 ～ 0.5 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | 122.0 | 3 635.6 |
| | 0.5 ～ 1 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | 193.0 | 5 809.3 |
| | 1 ～ 2 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | 170.0 | 10 234.0 |
| | 2 ～ 4 | N.D. | N.D. | N.D. | N.D. | 183.0 | 21 996.6 |
| 中滴速（3 mL/min） | 0 ～ 0.5 | 6.27 | 564.9 | N.D. | N.D. | 107.0 | 9 640.7 |
| | 0.5 ～ 1 | 6.90 | 608.6 | N.D. | N.D. | 98.4 | 8 678.9 |
| | 1 ～ 2 | 6.81 | 1 228.5 | N.D. | N.D. | 124.0 | 22 369.6 |
| | 2 ～ 4 | 7.24 | 2 608.6 | N.D. | N.D. | 134.0 | 48 280.2 |
| 高滴速（5 mL/min） | 0 ～ 0.5 | 4.44 | 665.1 | N.D. | N.D. | 89.9 | 13 467.0 |
| | 0.5 ～ 1 | 4.71 | 704.6 | N.D. | N.D. | 88.3 | 13 209.7 |
| | 1 ～ 2 | 5.22 | 1 567.0 | N.D. | N.D. | 90.0 | 27 018.0 |
| | 2 ～ 4 | 5.31 | 3 188.7 | N.D. | N.D. | 83.8 | 50 321.9 |

注：[1)]N.D. 代表低于定量限。

**表 4 测定不同供试品溶液的色谱条件**

Tab.4 Chromatographic Conditions for Determination of Different Test Solutions

| 供试品溶液所含的药物 | 流动相 | | 检测波长 /nm | 柱温 /℃ | 进样量 /μL |
|---|---|---|---|---|---|
| | 组成 | 体积比 | | | |
| 硝酸甘油 | 水、乙腈 | 40 ∶ 60 | 215 | 30 | 5 |
| 盐酸胺碘酮 | 缓冲液（取冰乙酸 3.0 mL，加水 800 mL，用氨试液调至 pH 4.9，再加水稀释至 1 000 mL）、甲醇、乙腈 | 20 ∶ 34 ∶ 46 | 240 | 25 | 5 |
| 甲磺酸酚妥拉明 | 水、乙腈 | 77 ∶ 23 | 278 | 30 | 10 |
| 甲硝唑 | 水、甲醇 | 80 ∶ 20 | 315 | 30 | 5 |
| 肌苷 | 水、甲醇 | 95 ∶ 5 | 248 | 30 | 5 |

横坐标、峰面积（*A*）为纵坐标，进行线性回归，所得回归方程如表 5 所示。计算结果表明，各样品在各质量浓度点的测量值与理论值相比所得的准确度均为 95%～ 105%。

**表 5 5 种供试溶液的线性方程和线性范围**

Tab.5 Linear Equations and Linear Ranges of 5 Test Solutions

| 供试品溶液 | 线性方程 | 线性范围 /(μg·mL$^{-1}$) |
|---|---|---|
| 硝酸甘油 | $A$=8.92$c$－0.547，$r$=0.999 4 | 5 ～ 50 |
| 盐酸胺碘酮 | $A$=0.515 7$c$+0.935 1，$r$=0.999 4 | 80 ～ 180 |
| 甲磺酸酚妥拉明 | $A$=11.3$c$+2.68，$r$=0.999 5 | 10 ～ 50 |
| 甲硝唑 | $A$=31.8$c$+7.27，$r$=0.999 4 | 10 ～ 100 |
| 肌苷 | $A$=28.7$c$+29.2，$r$=0.999 8 | 10 ～ 100 |

**3.4.2** 精密度试验

取“**3.2**”项下各标准溶液：硝酸甘油溶液（30 μg/mL）、盐酸胺碘酮溶液（100 μg/mL）、甲磺酸酚妥拉明溶液（30 μg/mL）、甲硝唑溶液（40 μg/mL）、肌苷溶液（60 μg/mL），按“**3.3**”项条件，每个样品连续进样 6 次。结果显示，5 种供试溶液检测结果的 RSD（$n$=6）为 0.85%、0.08%、0.45%、0.73%、0.52%，均小于 2%，说明本方法的精密度满足检测要求。

**3.4.3** 稳定性试验

选取“**3.2**”项下标准溶液：硝酸甘油溶液（20 μg/mL）、盐酸胺碘酮溶液（100 μg/mL）、甲磺酸酚妥拉明溶液（30 μg/mL）、甲硝唑溶液（40 μg/mL）、肌苷溶液（60 μg/mL），于室温放置 2、4、8 h 后，按“**3.3**”项条件进样检测。结果显示，各供试品溶液在各时间点测定结果的准确度均为 95%～ 105%，说明各药液在室温下均稳定。

**3.5** 样品测定

取输液器样品 S1 ～ S6，按“**3.1**”项动态考察条件对各供试品溶液进行试验，分别接取各时间段的流出液，按“**3.3**”项条件进样检测，考察不同时间段流出液中的药物含量。结果显示，在动态考察条件下，输液器样品对硝酸甘油和盐酸胺碘酮注射液表现出明显的吸附作用，吸附率为 19.2%～ 56.2%和 3.0 ～ 8.1%，对甲硝唑注射液等另外 3 种供试品 溶液无明显吸附（图 2）。

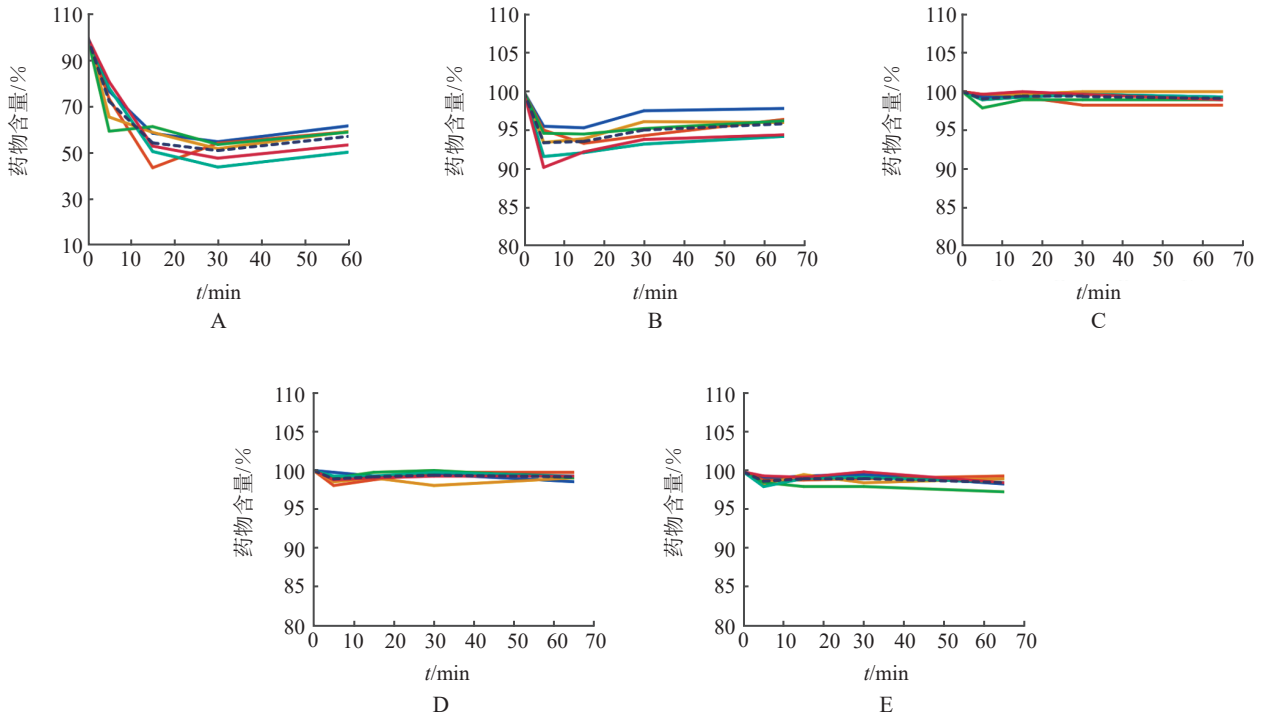
取输液器样品 S1 ～ S6，按“**3.1**”项静态考察条件对各供试品溶液进行试验，静置 1 h 后接取流出液，按“**3.3**”项条件进样检测。结果显示，在静态考察条件下，输液器样品对硝酸甘油注射液的吸附率在 47.8%～ 54.9%，对盐酸胺碘酮注射液的吸附率在 11.9%～ 16.0%，对甲硝唑注射液等 3 种供试品溶液无明显吸附（图 3）。

## 4 讨论

**4.1** TOTM 的允许摄入限量

TOTM 及其代谢物的安全性明显优于 DEHP[17]，但随着浓度增加，依然具有潜在的肝细胞毒性[18]。由于缺少人体研究，TOTM 的成人每日摄入限定量主要根据毒理学数据进行推导[19]。欧洲化学品管理局（European Chemicals Agency，ECHA）、欧盟新型与新识别健康风险科学委员会（Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks，SCENIHR）规定 TOTM 的无可见不良作用水平（no observed adverse effect level，NOAEL）为 100 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$[20]。日本厚生劳动省建议 TOTM 的 NOAEL 为 100 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$[21]。

通常，以成人允许日接触量（permitted daily




A—硝酸甘油注射液；B—盐酸胺碘酮注射液；C—甲磺酸酚妥拉明注射液；
D—甲硝唑氯化钠注射液；E—肌苷注射液。

S1；S2；S3；S4；S5；S6；均值。

**图 2　动态试验下 5 种试药主要成分的含量变化**

Fig.2　The Content Changes of Main Components of Five Test Drugs in Dynamic Tests

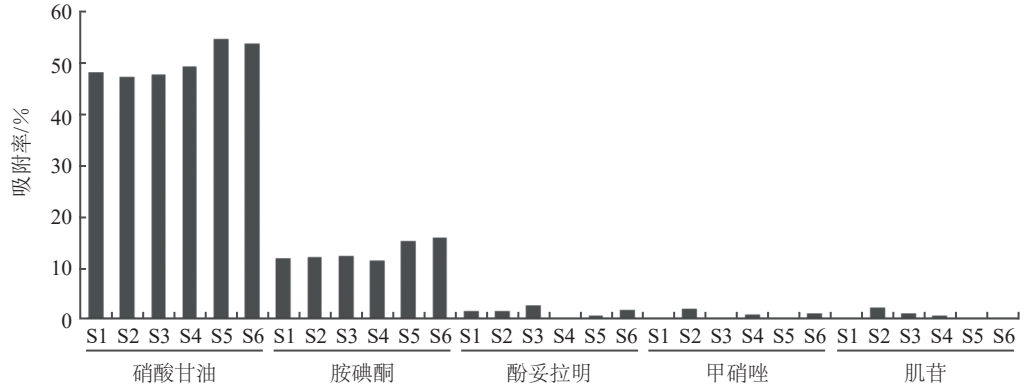



**图 3　静态试验下 5 种试药主要成分的含量变化**

Fig.3　The Content of Main Components of Five Test Drugs in Static Tests

exposure，PDE）评估浸出物是否存在安全性风险。不同数据来源和计算方式获得的 PDE 值存在较大差异。国内相关研究[22—26]报道，成人（以体质量 70 ～ 75 kg 计）的 TOTM 可耐受限量为 3.6 ～ 70 mg/d。本研究参考 ISO 10993-17 和《医疗器械生物学评价：GB/T 16886.17—2005》原则，以 NOAEL=100 mg·kg$^{-1}$·d$^{-1}$ 为基准，以 1 000 倍安全系数进行换算[27]，成人（体质量 75 kg）对 TOTM 的 PDE 应不超过 7.5 mg/d。本试验结果显示，被测样品中 TOTM 的迁移量均远低于安全限

量范围，个别样品甚至低于检测限，医疗使用的暴露风险很低。

**4.2** TOTM 的溶出研究

增塑剂的提取试验主要受溶剂特性、接触时间、温度等因素影响。其中，提取介质是重要影响因素。TOTM 与 DEHP 具有相同的酯链，易溶于脂溶性溶剂。相关研究[10,23—25,27—29]曾使用脂肪乳、氯仿、乙醇水溶液、氯化钠注射液、单硝酸异山梨酯注射液、紫杉醇注射液、血液等多种溶剂、药剂或体液进行考察，结果显示乙醇水溶液对 TOTM 的提取效果更好。本研究参考相关标准[30]，选择密度为 0.937 3 ～ 0.937 8 g/mL(20 ℃）的乙醇水溶液为浸出液，使用输液泵恒速持续输注 4 h，采用外标法对 TOTM 含量进行测定。有研究分别采用 HPLC 法[31]、GC-MS[26] 方法测定 TOTM 含量。本研究考虑到 TOTM 属于半挥发 / 不挥发有机物，且提取液中的迁移量很低，为提高检测灵敏度，选择 HPLC-MS/MS 作为分析测试方法。结果显示，各样品在经历一定时间的提取后，增塑剂的迁移活动逐渐达到平衡，迁移量趋于稳定，与已有报道一致。本方法检测灵敏度高、操作时间短，可模拟临床使用条件，同样适用于考察同类增塑剂的迁移情况。

**4.3** 药物吸附性研究

硝酸甘油、盐酸胺碘酮、酚妥拉明[32—35]等许多药物曾被报道存在吸附状况。本研究选取 5 种不同溶解度、油水分配系数（log*P*）和酸碱度的药物，参考临床治疗用量和滴注时间设计试验条件。结果显示，输液器样品对硝酸甘油、盐酸胺碘酮的吸附较为明显，对酚妥拉明、甲硝唑、肌苷注射液的吸附作用不明显。以硝酸甘油注射液为例，药液浓度呈现先下降后上升的趋势。当药液接触输液器管的内表面时，由于管壁处于空白状态，易吸附药物，初期表现为药物浓度快速下降。当管壁内表面的吸附量趋于饱和时，一部分药物自管壁内表面解吸附，另外一部分药物自管壁内表面向管壁内部渗透，表现为药液浓度缓慢上升。据报道[33—34]，在动态试验条件下，PVC 输液器对硝酸甘油注射液的吸附率在 15 min 内达到峰值（23％），而后逐渐降至 16％；在静态试验条件下，静置 1 ～ 3 h 的 PVC 输液器对胺碘酮注射液的吸附率为 3.5％～ 8.5％。在本研究中，以 TOTM 增塑的 PVC 输液器对上述药物的吸附情况与采用其他增塑剂的 PVC 输液器基本一致。

**参考文献：**


[1] 周盾白 , 贾德民．PVC 膜改性研究进展 [J]．合成树脂及塑料 , 2005, (4): 67-70.

[2] 国家食品药品监督管理局．化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）[EB/OL]．(2012-09-07)[2023-08-01]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20120907093801278．html.

[3] 林 铌 , 靳洪涛 , 王爱平．医疗器械中增塑剂的应用和安全性研究进展 [J]．中国药物警戒 , 2014, **11**(2): 100-103.

[4] IARC．Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans [ER/OL]．[2023-07-27]．https: // monographs．iarc．who．int/list-of-classifications.

[5] DE JONG W H, BORGES T, ION R M *et al*．Guidelines on the benefit-risk assessment of the presence of phthalates in certain medical devices covering phthalates which are carcinogenic, mutagenic, toxic to reproduction (CMR) orhave endocrine-disrupting (ED) properties [J]．*Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, **111**: 104546.

[6] FDA．Safety assessment of di(2-ethyl hexyl)phthalate (DEHP) released from PVC medical devices [EB/OL]．[2020-04-10]．https://www．fda．gov/media/114001/download.

[7] 郑 卫．PVC 输液器与药物相容性研究综述 [J]．中国食品药品监管 , 2010, (8): 68-71.

[8] 国家市场监督管理总局，国家标准化管理委员会．人体血液及血液成分袋式塑料容器 第 1 部分：传统型血袋 : GB 14232.1—2020 [S].

[9] 国家市场监督管理总局 , 国家标准化管理委员会．输血（液）器具用聚氯乙烯塑料 : GB/T 15593—2020 [S].

[10] KAMBIA K, DINE T, AZAR R, *et al*．Comparative study of the leachability of *di*(2-ethylhexyl) phthalate and *tri*(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing [J]．*Int J Pharm*, 2001, **229**: 139-146.

[11] BERNARD L, CUEFF R, BREYSSE C, *et al*．Armed Study Group．Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions [J]．*Int J Pharm*, 2015, **485**(1/2): 341-347.

［12］ ELJEZI T, PINTA P, NATIVEL F, *et al*. *In vitro* cytotoxic effects of secondary metabolites of DEHP and its alternative plasticizers DINCH and DINP on a L929 cell line［J］. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, **222**(3): 583-589.

［13］ PHILIPPE H, SURESH C R, ULRIKE B, *et al*. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possible at risk ［J］. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, **76**: 209-210.

［14］ KAMBIA K, DINE T, GRESSIER B, *et al*. Evaluation of the direct toxicity of trioctyltrimellitate（TOTM）, *di*(2-ethylhexyl) phthalate(DEHP) and their hydrolysis products on isolated rat hepatocytes［J］. *Int J Artif Organs*, 2004, **27**(11): 971-978.

［15］ 唐　敢, 黄李纲, 杜元开, 等. 医用聚氯乙烯材料的研究进展［J］. 塑料工业, 2021, **49**(12): 1-6.

［16］ RADANIEL T, GENAY S, SIMON N, *et al*. Quantification of five plasticizers used in PVC tubing through high performance liquid chromatographic-UV detection［J］. *J Chromatogr B*, 2014, **965**: 158-163.

［17］ ECKERT E, MÜNCH F, GÖEN T, *et al*. Comparative study on the migration of di-2-ethylhexyl phthalate （DEHP）and tri-2-ethylhexyl trimellitate（TOTM）into blood from PVC tubing material of a heart-lung machine［J］. *Chemosphere*, 2016, **145**: 10-16.

［18］ 陈献花, 方　丽, 李雪来, 等. 偏苯三酸三辛酯对肝细胞的毒性作用及其机制［J］. 实验动物与比较医学, 2016, **36**(3): 212-215.

［19］ SCENIHR. Opinion on the safety of medical devices containing DEHP- plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk（2015 update）［EB/OL］. http: //op. europa. eu/en/publication-detail/-/publication/ 1bee9152-0253-11e7-8a35-01aa75ed71a1/language-en.

［20］ SCENIHR. The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk［J］. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, **76**: 209-210.

［21］ HARMON P, OTTER R. A review of common non-ortho-phthalate plasticizers for use in food contact materials［J］. *Food Chem Toxicol*, 2022, **164**: 112984.

［22］ 张　莉, 郑　建, 徐萍华, 等. 一次性使用输液器产品中1, 2, 4- 苯三甲酸三（2- 乙基己基）酯溶出量测定研究［J］. 药物分析杂志, 2017, **37**(11): 2106-2111.

［23］ 操　敏, 杨沁晨, 王　悦, 等. HPLC 法测定 PVC 输液器中 TOTM 在脂肪乳注射液中的溶出量［J］. 海峡药学, 2016, **28**(1): 43-45.

［24］ 黄元礼, 王安琪, 柯林楠, 等. PVC 一次性输液器中 DEHP 和 TOTM 增塑剂溶出量对比［J］. 北京生物医学工程, 2015, **34**(2): 161-165.

［25］ 柯永乐, 徐苏华, 潘晓芳, 等. 气质联用法测定膜式氧合器中偏苯三酸三辛酯的溶出量［J］. 医疗装备, 2017, **30**(19): 68-70.

［26］ 李永贵, 王菲菲, 崔　燕, 等. 一次性使用聚氯乙烯输液器中邻苯二甲酸二乙基乙酯和偏苯三酸三辛酯溶出量对比研究［J］. 生物医学工程研究, 2020, **39**(3): 306-308.

［27］ 马玉楠, 马　磊, 蒋　煜. 药品与包装材料相容性研究相关指导原则解读——试验结果的评估［J］. 中国新药杂志, 2014, **23**(8): 940-943.

［28］ 魏　嫣, 黄元礼, 王　丽, 等. DEHP 和 TOTM 增塑的 PVC 一次性输液器与脂肪乳注射液药物相容性研究［J］. 北京生物医学工程, 2016, **35**(1): 41-45.

［29］ 赵婷婷, 岳珍珍, 谭继华, 等. HPLC 法测定一次性输液器中 3 种芳烃类增塑剂在中链和长链脂肪乳注射液中的浸出量［J］. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(8): 1060-1064.

［30］ 国家食品药品监督管理总局. 聚氯乙烯医疗器械中邻苯二甲酸二（2- 乙基己基）酯（DEHP）溶出量测定指南: YY/T 0927—2014［S］.

［31］ 杨丽萍, 陈小君, 陈　能, 等. PVC 体外循环管中 TOTM 溶出量的测定［J］. 中国医疗器械信息, 2013, **19**(7): 41-44.

［32］ KAZUHISA S, MIO T, YASUKO M, *et al*. Study on drug sorption of polyvinyl chloride-infusion line containing *tris*(2-ethylhexyl) trimellitate as the plasticizer and release behavior of the plasticizer［J］. *Jpn J Pharm Health Care Sci*, 2004, **30**(2): 136-142.

［33］ 谢新艺, 方　旻, 曲亚南, 等. 三种不同材质的输液器对两种药物的吸附研究［J］. 中国医疗器械信息, 2013, **19**(8): 34-36.

［34］ 孙丽丽, 鲁　红, 徐小薇, 等. 3 种不同材质输液容器对 15 种药物的吸着性研究［J］. 中国药学杂志, 2007, (2): 132-135.

［35］ 敖　薪, 丁　勇, 黄先菊. 输液器对酚妥拉明吸附作用的实验研究［J］. 护理学杂志, 2006, (9): 28-30.